

HYDROXAMIC ACID COMPOUND

Publication Number: 11-180950 (JP 11180950 A) , July 06, 1999

Inventors:

- ITO FUMITAKA

Applicants

- PFIZER PHARMACEUT INC

Application Number: 09-036925 (JP 9736925) , February 06, 1997

International Class:

- A61K-031/00
- A61K-031/00
- A61K-031/00
- A61K-031/00
- A61K-031/00
- A61K-031/165
- A61K-031/395
- A61K-031/40
- A61K-031/445
- A61K-031/55

Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound useful as an analgesic, an antiinflammatory agent, a diuretic, an antitussive, a narcotic, a nerve protecting agent and a therapeutic agent for functional enterocolonopathy for treating mammals, especially human. **SOLUTION:** This compound is shown by formula I (R1 and R2 are each H, a 1-4C alkyl, a 3-7C cycloalkyl or the like; R3 is H, a 1-4C alkyl or a hydroxy-protecting group; Ar is phenyl, a phenyl-1-3C alkyl; X is phenyl, naphthyl, biphenyl or the like) such as 2-(3,4-dichlorophenyl-N-[1-(S)-phenyl-2- piperidinoethyl]-N-tetrahydropyranloxyacetamide. The compound of the formula is obtained by reacting an hydroxylamine intermediate of the formula XCH_2COOH with a carboxylic acid of the formula CH_2COOH in the presence of a carbodiimide compound [e.g. 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride] usually at 0-30°C for 30 minutes to 3 hours in a solvent (e.g. dichloromethane or the like) and removing a protecting group P. **COPYRIGHT:** (C)1999,JPO

JAPIO

© 2005 Japan Patent Information Organization. All rights reserved.

Dialog® File Number 347 Accession Number 6239378

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平11-180950

(43)公開日 平成11年(1999)7月6日

(51)Int.Cl.⁶
C 07 D 207/20
A 61 K 31/00

識別記号
6 0 7
6 1 1
6 2 5
6 2 6

F I
C 07 D 207/20
A 61 K 31/00
6 0 7 E
6 1 1 G
6 2 5
6 2 6

審査請求 有 請求項の数 9 FD (全 16 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号

特願平9-36925

(71)出願人 000204343

ファイザーメドウス株式会社

東京都新宿区西新宿2丁目1番1号

(22)出願日 平成9年(1997)2月6日

(72)発明者 伊藤 文隆

愛知県知多郡武豊町字梨子ノ木2丁目71番

地1

(74)代理人 弁理士 小林 浩

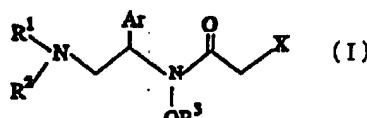
(54)【発明の名称】 ヒドロキサム酸化合物

(57)【要約】

【課題】 オピオイドκレセプターに対するアゴニスト活性が必要な医学的状態にある哺乳類の治療に用いることができる新規なヒドロキサム酸化合物を提供する。

【解決手段】 式

【化1】

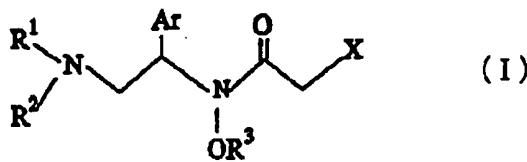


で表される化合物 [例えば、2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(3-ピロリノエチル)]アセトアミド]。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 式 (I)

【化1】



【式中、R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数2～4のアルケニル基、(炭素数1～4のアルコキシ)一炭素数1～4のアルキル基、(炭素数1～4のアルキルチオ)一炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、フェニル一炭素数1～4のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～4のアルキル基、(炭素数3～7のシクロアルキル)一炭素数1～3のアルキル基、又は炭素数1～4のヒドロキシアルキル基であるか；あるいは、R¹及びR²は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、場合により置換されていることがあり、飽和又は不飽和であり、3員、4員、5員、6員、又は7員の、ヘテロ原子1～2個を含む複素環式環基を形成するが、但し、前記の複素環式環基はピロジニル基ではないものとし；R³は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、又はヒドロキシ保護基であり；Arは、フェニル基、又はフェニル一炭素数1～3のアルキル基であり、ここで、前記のフェニル基、及び前記のフェニル一炭素数1～3のアルキル基のフェニル部分は、場合により、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、(炭素数1～4のアルコキシ)一炭素数1～4のアルコキシ基、C F₃基、及びカルボキシ一炭素数1～4のアルコキシ基から独立して選択した置換基1個以上で置換されていることができ；そしてXは、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、インダニル基、ベンゾフラン基、ベンゾチオフェニル基、1-テトラロン-6-イル基、炭素数1～4のアルキレンジオキシ基、ピリジル基、フリル基、又はチエニル基であり、これらの基は、場合により、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ヒドロキシ基、N O₂基、C F₃基、及びS O₂CH₃基から選択した置換基3個以下で置換されていることがある】で表される化合物又は薬剤学的に許容することのできるその塩。

【請求項2】 R¹及びR²が、それぞれ独立して炭素数1～4のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1～4のアルキル基であるか；あるいは、R¹及びR²が、場合により、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、及び-OY基(Yはヒドロキシ保護基)から選択した置換基1～3個で置換されていることがある5員又は6員の環状アミノ基を形成する、請求

項1に記載の化合物。

【請求項3】 Arが、フェニル基又はフェニルエチル基である請求項2に記載の化合物。

【請求項4】 Xが、塩素原子、メチル基、及びC F₃基から選択した置換基3個以下で置換されているフェニル基であり、R³が、水素原子である請求項3に記載の化合物。

【請求項5】 Xが、3, 4-ジクロロフェニル基である請求項4に記載の化合物。

【請求項6】 2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-(1-(S)-フェニル-2-ピペリジノエチル)アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(3-ピロリノエチル)]アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(2-N, N-ジメチルアミノ-1-(S)-フェニルエチル)-N-ヒドロキシアセトアミド；N-(2-アゼチジニル-1-(S)-フェニルエチル)-N-ヒドロキシ-2-(3, 4-ジクロロフェニル)アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(2-ヘキサメチレンイミノ-1-(S)-フェニルエチル)-N-ヒドロキシアセトアミド；2-(2, 3-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]アセトアミド；N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]-2-(2, 3, 6-トリクロロフェニル)アセトアミド；及び2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[2-N'-(2-フルオロエチル)-N'-メチルアミノ-1-(S)-フェニルエチル]-N-ヒドロキシアセトアミドのいずれか一つである請求項1に記載の化合物。

【請求項7】 2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-(1-(S)-フェニル-2-ピペリジノエチル)アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(3-ピロリノエチル)]アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]アセトアミド；及び2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[2-N'-(2-フルオロエチル)-N'-メチルアミノ-1-(S)-フェニルエチル]-N-ヒドロキシアセトアミドのいずれか一つである請求項1に記載の化合物。

【請求項8】 鎮痛剤、抗炎症剤、鎮咳剤、利尿剤、麻酔剤、神経保護剤、又は機能性腸疾病治療剤として有用

な、請求項1に記載の化合物及び薬剤学的不活性担体を含む医薬組成物。

【請求項9】 オピオイドκレセプターに対するアゴニスト活性が必要な医学的状態にある対象哺乳類治療用の、請求項1に記載の化合物を含む医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、新規なヒドロキサム酸誘導体及び薬剤学的に許容することのできるその塩、並びにそれらを含む医薬組成物に関する。これらの化合物及び医薬組成物は、対象哺乳類、特にヒト治療用の、鎮痛剤、抗炎症剤、利尿剤、鎮咳剤、麻酔剤、神経保護剤 (neuroprotective agent)、あるいは発作又は機能性腸疾患 (functional bowel disease) (例えば、腹痛) の治療剤として有用である。

【0002】

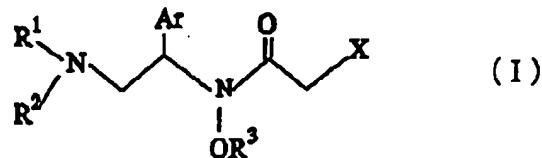
【従来の技術及び発明が解決しようとする課題】 オピオイド鎮痛剤、例えば、モルヒネは、治療用に有用であるが、それらの使用はそれらの副作用 (例えば、薬剤依存症) のために厳密に制限されている。従って、利便性が高く、薬剤依存性を起こす傾向が少ない鎮痛剤が要求されている。オピオイドタンパク質及びオピオイドレセプターを発見するために、かなりの薬理学的及び生化学的な研究が行われてきた。そして、ヒトを含む様々な種の末梢及び中枢神経における、オピオイドレセプターのサブタイプ、例えば、 μ 、 δ 、 κ の発見は、新しい鎮痛剤を創ることに関するきっかけを造った。オピオイド鎮痛剤 (例えばモルヒネ) が μ -レセプターアゴニストとして作用すると考えられるにつれて、 κ -レセプターアゴニストに基づく反応を、 μ -レセプターアゴニストに基づく反応から分けることが研究されてきた。最近、前記の観点から、 κ -選択的アゴニストが報告されている (例えば、EMD-60400: A. Barberら., Naunyn-Schmied. Arch. Pharmacol., 345 (Suppl.): Abst 456)。それらの中には、実際に臨床試験で研究されているものもある [Med. Res. Rev., 12, 525 (1992)]。例えば、 κ -選択的アゴニストが、ヨーロッパ特許EP0254545B1号公報及びEP0483580A2号公報に開示されている。

【0003】

【課題を解決するための手段】 本発明は、以下の式

(I)

【化2】



【式中、R¹及びR²は、それぞれ独立して、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、炭素数2～4のアルケニル基、(炭素数1～4のアルコキシ)一炭素数1～4のアルキル基、(炭素数1～4のアルキルチオ)一炭素数1～4のアルキル基、フェニル基、フェニル-炭素数1～4のアルキル基、ハロゲン原子で置換された炭素数1～4のアルキル基、(炭素数3～7のシクロアルキル)一炭素数1～3のアルキル基、又は炭素数1～4のヒドロキシアルキル基であるか；あるいは、R¹及びR²は、それらが結合している窒素原子と一緒にになって、場合により置換されていることがあり、飽和又は不飽和であり、3員、4員、5員、6員、又は7員の、ヘテロ原子1～2個を含む複素環式環基を形成するが、但し、前記の複素環式環基はピロジニル基ではないものとし；R³は、水素原子、炭素数1～4のアルキル基、又はヒドロキシ保護基であり；Arは、フェニル基、又はフェニル-炭素数1～3のアルキル基であり、ここで、前記のフェニル基、及び前記のフェニル-炭素数1～3のアルキル基のフェニル部分は、場合により、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、(炭素数1～4のアルコキシ)一炭素数1～4のアルコキシ基、CF₃基、及びカルボキシ-炭素数1～4のアルコキシ基から独立して選択した置換基1個以上で置換されていることがあり；そしてXは、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、インダニル基、ベンゾフラン基、ベンゾチオフェニル基、1-テトラロン-6-イル基、炭素数1～4のアルキレンジオキシ基、ピリジル基、フリル基、又はチエニル基であり、これらの基は、場合により、ハロゲン原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシ基、ヒドロキシ基、NO₂基、CF₃基、及びSO₂CH₃基から選択した置換基3個以下で置換されていることがある】で表される化合物及び薬剤学的に許容することのできるその塩を提供する。

【0004】

【発明の実施の形態】 前記の化合物及びそれらを含む医薬組成物は、対象哺乳類、特にヒト治療用の、鎮痛剤、抗炎症剤、利尿剤、鎮咳剤、麻酔剤、神経保護剤、あるいは発作又は機能性腸疾患 (例えば、腹痛) の治療剤として有用である。

【0005】 本明細書において「複素環式環基」とは、少なくとも窒素原子1個、及び炭素原子2～16個を含み、そして更に他のヘテロ原子、例えば、酸素原子又は

硫黄原子を場合により含む環式環、あるいは環系であり、モノー、ビー、又はトリー環系、好ましくはモノ環系を挙げることができる。代表的な例としては、以下のものに限定されるものではないが、ピペリジノ基、ピロリノ基、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジノ基、アゼチジニル基、ヘキサメテンイミノ基、モルホリノ基、チアモルホリノ基、ピラゾリノ基、ピラゾリジノ基、又はピペラジニル基を挙げることができ、ピペリジノ基、ピロリノ基、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジノ基、アゼチジニル基、及び2-ヘキサメテンイミノ基が好ましい。前記の複素環式環基は、場合により、炭素数1~6のアルキル基、炭素数1~6のアルコキシ基、炭素数2~6のアルケニル基、ハロゲン原子（すなわち、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子）、ベンジル基、置換されたベンジル基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、ジー炭素数1~6のアルキルアミノ基、アミノ基、炭素数1~6のアルキルスルホニルアミノ基、メルカプト基、炭素数1~6のアルキルチオ基、炭素数1~6のアルキルスルフィニル基、炭素数1~6のアルキルスルホニル基、フェニル基、フェノキシ基等で置換されていることができる。

【0006】本発明の化合物の好ましい群は、R¹及びR²が、それぞれ独立して炭素数1~4のアルキル基又はハロゲン原子で置換された炭素数1~4のアルキル基であるか；あるいは、R¹及びR²が、場合により、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、炭素数1~4のアルキル基、及び-OY基（Yはヒドロキシ保護基）から選択した置換基1~3個で置換されていることがある5員又は6員の環状アミノ基を形成する、式（I）で表される化合物である。好ましいA_rは、フェニル基又はフェニルエチル基である。これらの中で、好ましいXは、塩素原子、メチル基、及びCF₃基から選択した置換基3個以下で置換されているフェニル基、好ましくは3, 4-ジクロロフェニル基であり、好ましいR³は、水素原子である。

【0007】好ましい本発明の具体的な化合物は、2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-(1-(S)-フェニル-2-ピペリジノエチル)アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(3-ピロリノエチル)]アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(2-N, N-ジメチルアミノ-1-(S)-フェニルエチル)-N-ヒドロキシアセトアミド；N-(2-アゼチジニル-1-(S)-フェニルエチル)-N-ヒドロキシ-2-(3, 4-ジクロ

ロフェニル)アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-(2-ヘキサメテンイミノ-1-(S)-フェニルエチル)-N-ヒドロキシアセトアミド；2-(2, 3-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]アセトアミド；N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]-2-(2, 3, 6-トリクロロフェニル)アセトアミド；及び2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[2-N'-(2-フルオロエチル)-N'-メチルアミノ-1-(S)-フェニルエチル]-N-ヒドロキシアセトアミドである。

【0008】最も好ましい本発明の具体的な化合物は、2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-(1-(S)-フェニル-2-ピペリジノエチル)アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(3-ピロリノエチル)]アセトアミド；2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]アセトアミド；及び2-(3, 4-ジクロロフェニル)-N-[2-N'-(2-フルオロエチル)-N'-メチルアミノ-1-(S)-フェニルエチル]-N-ヒドロキシアセトアミドである。

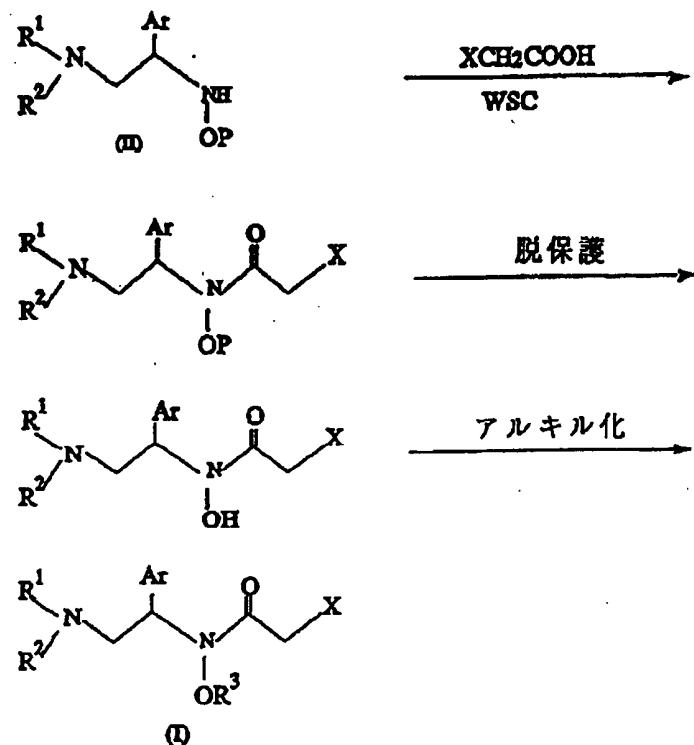
【0009】式（I）で表される本発明のヒドロキサム酸化合物は、オピオイドレセプターに対する有意なアゴニスト活性を示す。従って、対象哺乳類、特にヒト治療用の、鎮痛剤、抗炎症剤、利尿剤、鎮咳剤、麻酔剤、神経保護剤、あるいは発作又は機能性腸疾病（例えば、腹痛）治療剤として有用である。従って、本発明は、鎮痛剤、抗炎症剤、鎮咳剤、利尿剤、麻酔剤、神経保護剤、あるいは発作又は機能性腸疾病治療剤として有用な、式（I）で表される化合物及び薬剤学的不活性担体を含む医薬組成物も提供する。

【0010】更に、本発明は、オピオイドレセプターに対するアゴニスト活性が必要である医学的状態である対象哺乳類治療用の医薬組成物も提供する。また、本発明は、式（I）で表される化合物を、オピオイドレセプターに対するアゴニスト活性が必要である医学的状態である対象哺乳類に、治療有効量で投与することを含む、前記哺乳類の治疗方法も提供する。

【0011】一般合成

本発明の式（I）で表されるアゴニストは、多くの方法で調製することができる。例えば、反応工程式1

【化3】



に記載の手順に従って容易に調製することができる。

【0012】式 (II) で表される化合物と、式 XCH_2COOH

で表されるカルボン酸とを反応させ、続いて保護基Pを除去することによって、式 (I) で表される κ アゴニスト化合物を調製することができる。これは、通常のアシル化反応であり、当業者に周知の標準的方法により実施することができる。しかし、式 (II) で表される化合物を、式

XCH_2COOH

で表される酸によってアシル化する便利な方法には、カルボジイミド化合物の存在下で前記の2種の化合物をカップリングすることが含まれている。特に便利なカルボジイミド化合物は、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミドであり、これを水溶性カルボジイミド又はWSC (water-soluble carbodiimide) と称することがある。この反応は、-30~100°C、通常0~30°Cの温度で、適当な溶媒中で、前記の酸及びアミンの実質的当量と、カルボジイミドの弱過剰量とを接触させることにより実施する。適当な溶媒には、不活性芳香族炭化水素、エーテル、ハロゲン化炭化水素、特に、ジクロロメタンを挙げることができる。この反応時間は、室温にて、30分~24時間、通常は、30分~3時間である。この生成物は、標準的技法により単離及び精製することができる。

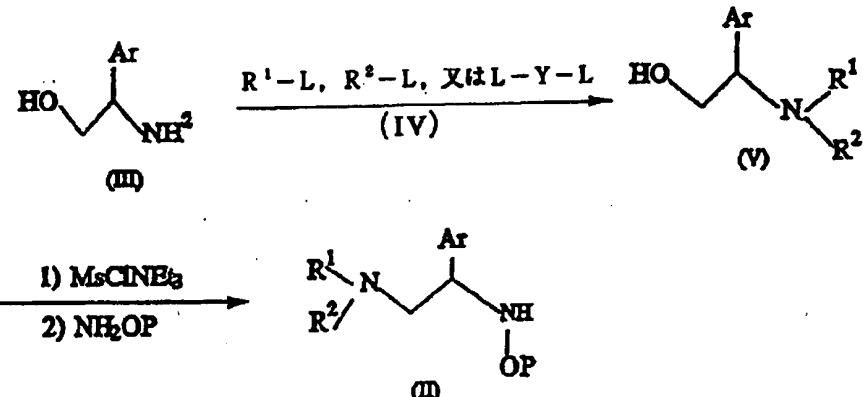
【0013】保護基P、並びにR¹、R²及びR³中の任

意の保護基は、選択される特定の保護基に関して適した方法によって除去される。例えば、典型的な保護基であるベンジル基の場合には、接触水素添加により除去することができる。水素添加用の適当な触媒には、Pd/C、パールマン (Pearlman) の触媒、Pdブラック、又はPd/BaSO₄、特に、10%Pd/Cを挙げることができる。別の便利な保護基は、テトラヒドロピラニル基 (THP) である。これは、酸を触媒とした加水分解によって除去することができる。適当な酸触媒には、有機酸、無機酸、又はルイス酸、例えば、AcOH (Acはアセチル基である)、p-TsOH (p-Tsはp-トルエンスルホニル基である)、HCl、Me₂AlCl (Meはメチル基である)等、特にHClを挙げることができる。

【0014】R³が炭素数1~4のアルキル基である式 (I) で表される κ アゴニスト化合物は、OR³がヒドロキシ基である式 (I) で表される相当する化合物をアルキル化することにより調製することができる。前記のアルキル化は、標準的方法により実施することができる。特に便利な方法としては、相転移触媒、例えば、硫酸水素テトラ-n-ブチルアンモニウムの存在下での、ハロゲン化アルキルを用いた塩基を触媒としたアルキル化を挙げることができる。

【0015】式 (II) で表されるヒドロキシルアミン中間体は、以下の反応工程式2

【化4】



に記載のとおりに調製することができる。式 (II) で表されるヒドロキシルアミン中間体は、アルコール (V) を、トリエチルアミンの存在下で塩化メタンスルホニルで処理し、続いて保護されたヒドロキシルアミン (NH_2OP) を加えることによって調製することができる。この反応は、 $-30 \sim 100^\circ C$ 、通常 $0 \sim 30^\circ C$ の範囲の温度で、適当な溶媒中で実施する。適当な溶媒には、不活性芳香族炭化水素、エーテル、ハロゲン化炭化水素、特に、ジクロロメタンを挙げることができる。この反応時間は、室温にて 30 分～24 時間、通常は 30 分～3 時間である。この生成物は、標準的技法により単離及び精製することができる。最終化合物としてアシル化アミン化合物が必要である場合には、適当なエタノールアミン化合物 (III) と、式

R^1-L

(Lは除去基である) で表される適当な化合物及び式 R^2-L

(Lは除去基である) で表される適当な化合物とを反応させることによってアルコール (V) を得る。最終化合物として複素環式化合物が必要である場合には、エタノールアミン化合物 (III) を、式

$L-Y-L$

(Lは除去基であり、Yは、適当な架橋員である) で表される化合物と反応させる。例えば、ピロリノ化合物を調製する場合には、 $-Y-$ は、2-ブテニレンであり、2-アゼチジニルを調製する場合には、 $-Y-$ は、プロピレンであり、2-ヘキサメチレンイミノを調製する場合には、 $-Y-$ は、ヘキサレンである。

【0016】除去基Lの例としては、ハロゲン原子、OTs 又はOMs (Msはメチルスルホニル基である) を挙げることができる。このカップリング反応は、好ましくは適当な塩基の存在下で、適当な不活性溶媒又は希釈剤、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリジン-2-オノン、ジメチルスルホキシド、アセトン、1,2-ジメトキシエタン、又はテトラヒドロフランの中で、そして例えば、 $10 \sim 150^\circ C$ 、通常 $20 \sim 100^\circ C$ の範囲の温度で行うのが便利である。式 (III) で表される化合物

及び式 (IV) で表される化合物は、いずれも公知化合物であり、それらは公知の方法で調製することができるか、あるいはそれらは公知化合物と類似しており、公知の方法と類似の方法で調製することができる。

【0017】本発明のヒドロキサム酸化合物には不整中心があり、それらは種々の立体異性形態又は立体配置で存在することができる。従って、前記の化合物は、(+)一及び(-)一の光学的活性形態で別々に、あるいはそれらの混合物として存在することができる。それらすべての形態が本発明の範囲内に含まれる。個々の異性体は、公知の方法 (例えば、最終生成物若しくはその中間体の調製における光学的選択反応、又はクロマトグラフィー分離) によって得ることができる。

【0018】本発明の式 (I) で表される化合物は塩基性であり、したがってそれらは酸付加塩を形成するであろう。それら全ての塩は、本発明の範囲内に含まれる。しかし、哺乳類への投与用には、薬剤学的に許容するとのできる酸付加塩を用いなければならない。前記の酸付加塩は、標準的方法、例えば、前記の塩基性及び酸性化合物を実質的当量の比率で、水若しくは有機溶媒 (例えば、メタノール又はエタノール) 、又はそれらの混合物の中で接触させる方法により調製することができる。前記の塩は、その溶媒を蒸発させることによって単離することができる。形成することのできる典型的な塩は、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、シュウ酸塩、及びバモ酸塩 [すなわち、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエ酸)の塩] である。

【0019】また、式 (I) で表される κ アゴニスト化合物の生体前駆体 (bioprecursor) (プロドラッグとも称する) も、本発明の範囲内に含まれる。式 (I) で表される κ アゴニストの生体前駆体は、その κ アゴニストの化学的誘導体であり、生物学的系において、容易に変換して式 (I) で表される元の化合物に戻る。特に、式 (I) で表される κ アゴニストの生体前駆

体は、その生体前駆体が対象哺乳類、例えば、ヒトに投与されて吸収された後に、式(I)で表されるその元の化合物に戻る変換が行われる。例えば、OR³がヒドロキシ基である式(I)で表される本発明のκアゴニストの生体前駆体は、ヒドロキシ基のエステルを製造することにより製造することができる。典型的なエステルは、単純なアルカン酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、酪酸等)のエステルである。更に、OR³がヒドロキシ基である場合には、ハロゲン化アシルオキシメチル(例えば、塩化ビバロイルオキシメチル)との反応によって、そのヒドロキシ基をアシルオキシメチル誘導体(例えば、ビバロイルオキシメチル誘導体)に変換することによって、生体前駆体を製造することができる。

【0020】式(I)で表される本発明のκアゴニスト化合物は、オピオイドκレセプターに対する有意なアゴニスト活性を示し、従って、鎮痛剤、抗炎症剤、鎮咳剤、利尿剤、麻酔剤、神経保護剤、あるいは発作又は機能性腸疾患(例えば、腹痛)治療剤が必要な哺乳類、特にヒト治療用の薬剤として有用である。

【0021】式(I)で表される本発明のκアゴニスト化合物の活性は、オピオイドレセプター結合活性によって示される。前記の活性は、モルモットの全脳からのホモジエネートにおいて、Regina, Aらによって「J. Receptor Res. 12: 171-180, 1992」に記載されたとおりに、決定することができる。簡単に説明すると、標識したリガンド及び供試化合物の存在下で、25℃で、30分間、組織のホモジエネートをインキュベートする。μ一部位を(3H)-[D-Ala₂, MePhe₄, Gly-₀15]エンケファリン(DAMGO)(1nM)で標識し、δ一部位を(3H)-[D-Pen₂, 5]エンケファリン(DPDPE)(1nM)で標識し、そしてκ一部位を(3H)-CI-977(0.5nM)で標識する。非特異的結合は、CI-977(κ)(1μM)、DAMGO(μ)(1μM)、及びDPDPE(δ)(1μM)を用いて測定する。データはCheng及びPrussoffの式を用いた非直線適合プログラムによって得られるIC₅₀値として表示する。実施例1~14の全ての化合物は、前記の方法によって試験を行い、良好なκ-アゴニスト活性を示した。この試験において、試験した全ての化合物は、0.01~100nMの範囲の低いIC₅₀値を示した。

【0022】前記のκアゴニスト化合物の活性は、Wheeler-Aceto, Hらによって「Psychopharmacology 104: 35-44, 1991」に記載されたとおりに、ホルマリン試験によっても示すことができる。この試験では、雄性SDラット(80~100g)に、0.1%メチルセルロース塩水液(saline)又はビヒクル中に溶解した供試化合物を皮下注射する。30分後に、2%ホルマリン50m

lを後足に注射する。ホルマリン注射後の15~30分間の観察時間当たりに、注射した足をなめる回数を測定し、それぞれのビヒクルグループと比較して%阻害として表示する。

【0023】前記のκアゴニストの活性は、Hays, A. Gらによって「Br. J. Pharmacol. 1. 79: 731-736, 1983」に記載されたロタロッド(Rotarod)試験によっても示すことができる。この試験では、回転する棒(直径=9cm;回転率=5r.p.m.)の上でのバランスをとる能力によって雄性SDラット(100~120g)6~10匹のグループを選択する。次に、選択したラットに、0.1%メチルセルロース塩水液中に溶解した供試化合物を皮下注射する。処置から30分後に、前記の動物たちを再び試験する; 150秒の間に2回より多く棒から落ちたラットは運動能力の低下を示しているものとみなし、その動物のパフォーマンス[すなわち、ロタロッド上の時間]を記録する。パフォーマンス時間を半減させるその薬剤の投与量として定義されるこのED₅₀値を、コントロールグループにおいて観察する。

【0024】式(I)で表される本発明のκアゴニスト化合物は、経口、非経口、又は局所のいずれの経路によっても哺乳類に投与することができる。一般的に、これらの化合物は、1日当たり0.01mg~50mgの範囲の投与量でヒトに投与することが最も好ましいが、当然のことながら治療される対象者の体重及び体調、治療する疾病的状態、並びに選択した個々の投与経路によって変化させることになるであろう。しかし、1日当たり0.01mg~1mg/kg(体重)の範囲内の投与レベルで、単独又は分割した投与量で、手術後患者における痛みの治療のためにヒトに用いるのが最も望ましい。

【0025】本発明の化合物は、単独で、又は薬剤学的に許容することのできる担体若しくは希釈剤と組み合わせて、前記投与経路のいずれによっても投与することができる、そして前記の投与は、単回又は複数回の投与で行うことができる。また特に、本発明の新規治療剤は、広範で多様な種々の投与形態で投与することができる。すなわち、種々の薬剤学的に許容することのできる非活性担体と組み合わせて、錠剤、カプセル、ロゼンジ、トローチ、硬質キャンディー、粉剤、噴霧剤、クリーム、軟膏(salves)、坐薬、ゼリー、ジェル、ペースト、ローション、軟膏ointment)、水性懸濁液、注射溶液、エリキシル、シロップなどの形態にすることができる。前記の担体には、固体希釈剤又は充填剤、無菌水性媒体、及び各種の非毒性有機溶媒等が含まれる。更に、経口投与用の医薬組成物に、適当に甘味及び/又は香味を付与することができる。本発明の治療有効化合物は、一般的に、濃度レベルが5重量%~70重量%、好ましくは10重量%~50重量%の範囲で、前記の投与形態中に存在させる。

【0026】経口投与用に、種々の賦形剤、例えば、微晶性セルロース、クエン酸ナトリウム、炭酸カルシウム、リン酸二カルシウム、及びグリシンを含んだ錠剤を、種々の崩壊剤、例えば、でんぶん（好ましくは、コーン、ポテト、又はタピオカのでんぶん）、アルギン酸、及び或る種のコンプレックスシリケート（complex silicate）、並びに顆粒バインダー、例えば、ポリビニルピロリドン、蔗糖、ゼラチン、及びアラビアゴムと一緒に用いることができる。更に、潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、及びタルクが、錠剤化の目的に、しばしば非常に有用である。また、同様のタイプの固体組成物は、ゼラチンカプセル中の充填剤として用いることができる；また、これに関連する好ましい材料には、ラクトース（又は乳糖）及び高分子ポリエチレングリコールを挙げることができる。経口投与用に水性懸濁液及び／又はエリキシルが望ましい場合には、種々の甘味剤又は香料、着色剤又は染料、並びに所望により、乳化剤及び／又は懸濁剤と、希釈剤、例えば、水、エタノール、ブロピレングリコール、グリセリン、及び種々のそれらの混合物と活性成分とを組み合わせることができる。

【0027】非経口投与用に、ゴマ油若しくはピーナッツ油、又は水性ブロピレングリコール中の本発明化合物の溶液を用いることができる。前記の水溶液は、必要に応じて適当に緩衝化（好ましくはpH > 8）した方がよく、そして液体希釈剤は最初に等張にする。これらの水溶液は、静脈注射の目的に適している。前記の油性溶液は、関節内、筋肉内及び皮下注射の目的に適している。無菌条件下におけるこれら全ての溶液の調製は、当業者に周知の標準的製剤技術によって容易に行うことができる。更に、皮膚の炎症状態の治療の場合には本発明の化合物を局所的に投与することもでき、標準的製剤慣行に従ってクリーム、ゼリー、ジェル、ペースト、軟膏（ointments）等によって行うことが好ましい。

【0028】

【実施例及び製造例】以下、実施例及び製造例によって本発明を具体的に説明するが、これらは本発明の範囲を限定するものではない。融点は、Buchiマイクロ融点装置で測定し、修正していない。赤外線吸収スペクトル（IR）は、Shimazu赤外分光計（IR-470）によって測定した。特に断らない限り、¹H及び¹³Cの原子磁気共鳴スペクトル（NMR）は、CDCl₃中で、JEOL NMR分光計（JNM-GX270, 270MHz）によって測定し、ピークの位置は、ppm（parts per million）（テトラメチルシランからダウンフィールド）で表す。ピークの鋭さは、以下のように示す。s=一重線；d=二重線；t=三重線；m=多重線；br=広幅（broad）。

【0029】製造例1：(R)-2-ペリジノ-2-フェニルエタノール

エタノール（15ml）中の、(R)-(-)-2-フェニルグリシノール（686mg, 5mmol）、1,5-ジプロモペンタン（0.82ml, 6mmol）、及びK₂CO₃（1.38g, 10mmol）の混合懸濁液を攪拌しながら23時間還流した。室温まで冷却した後に、ろ過によって白色の固体を除去し、そしてろ液を濃縮して、白色固体-油混合物を得た。これをジクロロメタン（30ml）中に懸濁し、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、そして濃縮して黄色透明油1.42gを得た。これをカラムクロマトグラフィー（シリカゲル：50g, ジクロロメタン/メタノール：30/1～20/1）で精製して、明黄色透明油として所望の化合物955mg（93%）を得た。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.38-7.29 (3H, m), 7.19-7.15 (2H, m), 3.98 (1H, t, J=9.5Hz), 3.68 (1H, dd, J=5.1, 9.2Hz), 3.61 (1H, dd, J=5.1, 9.1Hz), 3.30-1.70 (1H, ほとんど水平br. s), 2.65-2.45 (2H, m), 2.35-2.15 (2H, m), 1.70-1.45 (4H, m), 1.45-1.30 (2H, m)。

IR (neat) : 3400 cm⁻¹。

【0030】実施例1：2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(1-(S)-フェニル-2-ペリジノエチル)-N-テトラヒドロピラニルオキシアセトアミドジクロロメタン（15ml）中の(R)-2-ペリジノ-2-フェニルエタノール（0.94g, 4.6mmol）及びトリエチルアミン（0.77ml, 5.5mmol）の攪拌した溶液に、塩化メタンスルホニル（0.43ml, 5.5mmol）を0°C（氷浴）で滴下した。0°C～室温で16時間攪拌した後に、その反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、そして濃縮して、褐色固体と褐色粘性油との混合物1.074gを得た。この粗製な塩化物は、精製せずに次の反応で用いた。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.41-7.25 (5H, m), 4.97 (1H, dd, J=5.9, 8.1Hz), 2.99 (1H, dd, J=8.1, 13.6Hz), 2.78 (1H, dd, J=5.9, 13.6Hz), 2.50-2.40 (4H, m), 1.60-1.48 (4H, m), 1.48-1.35 (2H, m)。

【0031】前記の混合物（1.06g, 4.6mmol）に、O-(テトラヒドロピラニル)ヒドロキシアルミン（832mg, 7.11mmol）及びエタノール（10ml）を加え、そしてその混合物を攪拌しながら0.5時間還流した。溶媒を蒸発させた後に、残さをジクロロメタン（20ml）中に溶解し、飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液及びブラインで洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、そして濃縮して、黄色油1.57gを得た。この粗製なアミンは、精製せずに次の反応で用いた。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.25 (5H, m), 6.75 (0.5H, b r. s), 5.48 (0.5H, b r. s), 4.75-4.70 (1H, m), 4.22 (0.5H, d d, J=3.3, 11.7Hz), 4.14 (0.5H, d d, J=4.0, 10.3Hz), 4.00-3.87 (1H, m), 3.65-3.40 (1H, m), 2.70 (0.5H, d d, J=10.6, 12.8Hz), 2.70-2.45 (2.5H, m; 2.52 ppmで0.5H, d d, J=12.1, 12.8Hzを含む), 2.40-2.20 (3H, m; 2.35 ppmで0.5H, d d, J=4.0, 12.8Hz及び2.24 ppmで0.5H, d d, J=3.3, 13.2Hzを含む), 1.95-1.15 (12H, m)。

【0032】ジクロロメタン (30ml) 中の粗製なアミン (1.56g, 4.6mmol) 及び3,4-ジクロロフェニル酢酸 (1.26g, 6.15mmol) の攪拌した溶液に、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド（略称：WSC）

(1.18g, 6.15mmol) を室温で加えた。

2.5時間攪拌した後に、その反応混合物を水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥（硫酸ナトリウム）し、そして濃縮して、褐色粘性油2.85gを得た。これを、カラムクロマトグラフィー（シリカゲル：100g, ジクロロメタン/メタノール：20/1）で精製して、黄色透明粘性油2.027g (89.7%)を得た。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.10 (7.5H, m), 6.95 (0.5H, d d, J=2.2, 8.4Hz), 5.80-5.60 (1H, m; 5.64 ppmで0.5H, d d, J=4.8, 11.0Hzを含む), 5.35-5.25 (0.5H, m), 5.00-4.90 (0.5H, m), 4.14 (0.5H, d, J=16.5Hz), 4.00-3.80 (2.0H, m; 3.94 ppmで0.5H, d, J=15.8Hz及び3.86 ppmで1H, d, J=16.1Hzを含む), 3.68-3.

C₂₁H₂₄C₁₂N₂O₂·HCl·0.6H₂Oに対する

分析理論値：C, 55.48; H, 5.81; N, 6.16

実測値：C, 55.37; H, 5.90; N, 6.28。

【0035】製造例2：(R)-2-(3-ピロリノ)-2-フェニルエタノール

標記化合物を、製造例1に記載の手順と同様の手順に従って、(R)-(-)-フェニルグリシンから調製した（収率=54%）。

5.5 (0.5H, m), 3.50-3.35 (1H, m), 3.22 (0.5H, d d, J=11.0, 1.2.5Hz), 3.11 (0.5H, d d, J=11.0, 1.2.8Hz), 2.65-2.48 (3H, m; 0.5H, d d, J=4.8, 13.2Hzを含む), 2.40-2.25 (2H, m), 1.95-1.15 (12H, m)。

IR (neat) : 1670 cm⁻¹。

【0033】実施例2：2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-(1-(S)-フェニル-2-ピペリジノエチル)アセトアミド

HClガス溶解メタノール (15ml) 中の2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(1-(S)-フェニル-2-ピペリジノエチル)-N-テトラヒドロピラニルオキシアセトアミド (2.00g, 4.07mmol) の溶液を、室温で1時間攪拌した。溶媒を蒸発させた後に、その残さをアンモニア水溶液で塩基性にし、そしてジクロロメタン (合計30ml) で抽出した。一緒にした抽出物を乾燥（硫酸ナトリウム）し、そして濃縮して、褐色油1.47gを得た。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.45 (1H, d, J=1.8Hz), 7.41-7.24 (6H, m), 7.17 (1H, d d, J=1.8, 8.1Hz), 5.61 (1H, d d, J=6.2, 11.0Hz), 4.00-3.0 (1H, ほとんど水平b r. s), 3.88 (1H, d, J=14.3Hz), 3.73 (1H, d, J=13.9Hz), 2.99 (1H, d d, J=11.0, 12.8Hz), 2.69 (1H, d d, J=6.2, 12.8Hz), 2.60-2.30 (2H, m), 1.65-1.30 (8H, m)。

IR (neat) : 3150, 1650 cm⁻¹。

【0034】前記の油を、室温で、HClガス溶解メタノール (10ml) で処理した。次に、その溶媒を蒸発させた。その残さをジクロロメタン中に溶解し、そしてエーテルを加えて結晶体を得て、これをろ過することによって収集し、真空条件下で乾燥して、白色粉末1.087gを得た。

MS m/z : 406 (M⁺)。

融点：186.2-188.3℃。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.25 (5H, m), 5.77 (2H, s), 3.83 (2H, d, J=5.5Hz), 3.68 (1H, t, J=5.5Hz), 3.50 (4H, s), 2.05 (1H, b r. s)。

【0036】実施例3：2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-(1-(S)-フェニル-2-ピペリジノエチル)アセトアミド

ル) -N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(3-ピロリノエチル)]アセトアミド

標記化合物を、実施例1及び実施例2に記載の手順と同様の手順に従って、(R)-2-(3-ピロリノ)-2-フェニルエタノールから調製した(全収率=44.2%)。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.50-7.25 (7H, m), 7.20-7.10 (1H,



分析理論値: C, 54.11; H, 5.18; N, 6.31

実測値 : C, 54.64; H, 5.69; N, 6.42。

【0037】製造例3: 1-(S)-フェニル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)

エタノール及び2-(R)-フェニル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エタノールエタノール(10mL)中の1,2,3,6-テトラヒドロピリジン(692mg, 8.32mmol)及び(S)-(-)ースチレンオキシド(1.00g, 8.32mmol)の混合物を、攪拌しながら2.5時間還流させた。溶媒を蒸発させた後に、残さをカラムクロマトグラフィー(シリカゲル: 50g, ジクロロメタン/メタノール: 50/1~30/1)によって精製して、標記化合物の7:3混合物として無色油1.54g(91.1%)を得た。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.20 (5H, m), 5.85-5.75 (0.6H, m), 5.75-5.58 (1.4H, m), 4.77 (0.7H, dd, J=4.0, 10.3Hz), 4.01 (0.3H, dd, J=11.0, 12.5Hz), 3.80-3.65 (0.6H, m), 3.30-2.72 (3.4H, m), 2.65-2.30 (3H, m), 2.30-2.10 (2H, m)。

【0038】実施例4: 2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[1-(S)-フェニル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]-N-テトラヒドロピラニルオキシアセトアミド

標記化合物を、実施例1に記載の手順と同様の手順に従って、1-(S)-フェニル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エタノール及び2-(R)-フェニル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エタノールから調製した(全収率=77%)。

粗製な塩化物誘導体: ¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.25 (5H, m), 5.77-5.68 (1H, m), 5.64-5.58 (1H, m), 5.01 (1H, dd, J=5.9, 8.1Hz), 3.15-3.03 (3H, m; 3.10ppmにおいて1H, dd, J=8.1, 13.6Hzを含む), 2.92 (1H, dd, J=5.9, 13.6Hz), 2.66 (1H, dd, J=5.5, 11.4H

m), 5.71 (2H, s), 5.59 (1H, dd, J=5.5, 10.6Hz), 3.87 (1H, d, J=14.3Hz), 3.76 (1H, d, J=14.7Hz), 3.60-3.35 (6H, m), 2.99 (1H, dd, J=5.5, 12.5Hz)。

IR (neat) : 1670 cm⁻¹。

HC1塩: 融点=137.5-140.0°C。

MS m/z : 390 (M⁺)。

9H₂Oに対する

分析理論値: C, 54.11; H, 5.18; N, 6.31

実測値 : C, 54.64; H, 5.69; N, 6.42。

z), 2.56 (1H, dd, J=5.5, 11.4Hz), 2.20-2.00 (2H, m)。

標記化合物: ¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.20 (7H, m), 7.12 (0.5H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 6.97 (0.5H, dd, J=1.8, 8.1Hz), 5.85-5.60 (3.5H, m), 5.18 (0.5H, app, d, J=4.8Hz), 4.00-3.80 (3H, m; 3.92ppmにおいて0.5H, d, J=15.8Hz及び3.83ppmにおいて0.5H, d, J=15.8Hzを含む), 3.41-2.35 (7H, m), 2.18-2.08 (1H, m), 2.08-1.95 (1H, m), 1.95-1.10 (6H, m)。

IR (KBr) : 1685 cm⁻¹。

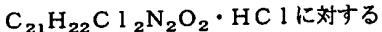
【0039】実施例5: 2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]アセトアミド

標記化合物を、実施例2に記載の手順と同様の手順に従って、2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[1-(S)-フェニル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]-N-テトラヒドロピラニルオキシアセトアミドから調製した(収率=100%)。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.41 (1H, d, J=2.2Hz), 7.40-7.25 (6H, m), 7.15 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 5.75-5.60 (2H, m), 5.51 (1H, app, br, d, J=9.9Hz), 3.88 (1H, d, J=13.9Hz), 3.70 (1H, d, J=13.9Hz), 3.10 (1H, d, J=11.4, 12.5Hz), 2.97 (2H, d, J=2.6Hz), 2.80 (1H, dd, J=5.9, 12.5Hz), 2.70-2.50 (3H, m), 2.20-1.85 (2H, m)。

IR (neat) : 3200, 1650 cm⁻¹。

HC1塩: 融点=191-192.5°C。



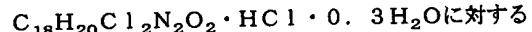
分析理論値: C, 57.09; H, 5.25; N, 6.34

実測値 : C, 56.97; H, 5.23; N, 6.32。

【0040】実施例6: 2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(2-N,N-ジメチルアミノ-1-(S)-フェニルエチル)-N-ヒドロキシアセトアミド

標記化合物を、製造例3、実施例4、及び実施例5に記載の手順と同様の手順に従って、ジメチルアミン及び(S)-(-)ースチレンオキシドから調製した(全収率=18.9%)。

1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.42-7.25 (7H, m), 7.13 (1H, dd, J=



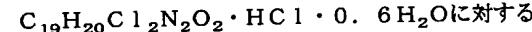
分析理論値: C, 52.84; H, 5.32; N, 6.85

実測値 : C, 53.21; H, 5.72; N, 7.10。

【0041】実施例7: N-(2-アゼチジニル-1-(S)-フェニルエチル)-N-ヒドロキシ-2-(3,4-ジクロロフェニル)アセトアミド

標記化合物を、製造例3、実施例4、及び実施例5に記載の手順と同様の手順に従って、アゼチジン及び(S)-(-)ースチレンオキシドから調製した(全収率=42.5%)。

1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.44-7.10 (8H, m), 5.51 (1H, dd, J=



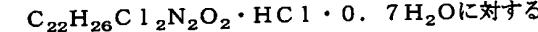
分析理論値: C, 51.33; H, 5.49; N, 6.30

実測値 : C, 51.77; H, 5.44; N, 5.82。

【0042】実施例8: 2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-(2-ヘキサメチレンイミノ-1-(S)-フェニルエチル)-N-ヒドロキシアセトアミド

標記化合物を、製造例3、実施例4、及び実施例5に記載の手順と同様の手順に従って、ヘキサメチレンイミン及び(S)-(-)ースチレンオキシドから調製した(全収率=26.3%)。

1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.10 (8H, m), 5.53 (1H, dd, J=



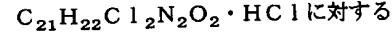
分析理論値: C, 56.17; H, 6.08; N, 5.95

実測値 : C, 55.90; H, 5.94; N, 6.24。

【0043】実施例9: 2-(2,3-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]アセトアミド

標記化合物を、製造例3、実施例4、及び実施例5に記載の手順と同様の手順に従って、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン及び(S)-(-)ースチレンオキシドから調製した(全収率=47.5%)。

1H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.45-7.24 (6H, m), 7.20-7.07 (2H,



1.8, 8.1Hz), 5.57 (1H, dd, J=5.9, 11.4Hz), 3.86 (1H, d, J=4.7Hz), 3.75 (1H, d, 14.7Hz), 3.71 (1H, s), 3.06 (1H, dd, J=1.7, 12.1Hz), 2.56 (1H, dd, J=5.9, 12.5Hz), 2.25 (6H, s)。

IR (neat) : 3150, 1650 cm⁻¹。

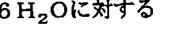
HC1塩: 融点=153-157°C。

MS m/z : 366 (M⁺)。

5.5, 9.2Hz), 3.90-3.10 (1H, ほとんど水平br. s), 3.87 (1H, d, J=4.3Hz), 3.76 (1H, d, J=14.3Hz), 3.31-3.10 (5H, m), 2.81 (1H, dd, J=5.5, 12.5Hz), 2.10-1.96 (2H, m)。

IR (neat) : 3150, 1650 cm⁻¹。

HC1塩: 非晶質固体。



分析理論値: C, 51.33; H, 5.49; N, 6.30

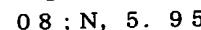
実測値 : C, 51.77; H, 5.44; N, 5.82。

6.6, 10.6Hz), 3.86 (1H, d, J=3.9Hz), 3.73 (1H, d, J=13.6Hz), 3.05-2.89 (2H, m), 2.80-2.55 (5H, m), 1.70-1.35 (8H, m)。

IR (neat) : 3150, 1650 cm⁻¹。

HC1塩: 融点=165-168°C。

MS m/z : 420 (M⁺)。



分析理論値: C, 56.17; H, 6.08; N, 5.95

実測値 : C, 55.90; H, 5.94; N, 6.24。

5.80-5.60 (3H, m), 4.18 (1H, d, J=16.1Hz), 3.88 (1H, d, J=16.1Hz), 3.25-3.00 (3H, m), 2.90-2.73 (2H, m; 2.83 ppmにおいて1H, dd, J=5.9, 12.5Hzを含む), 2.70-2.60 (1H, m), 2.30-2.10 (2H, m)。

IR (KBr) : 3450, 1610 cm⁻¹。

HC1塩: 融点=197-199°C。

MS m/z : 404 (M⁺)。

分析理論値: C, 57.09; H, 5.25; N, 6.34

実測値 : C, 56.95; H, 5.213; N, 6.33。

【0044】実施例10: N-ヒドロキシ-N-[1-(S)-フェニル-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-1-イル)エチル]-2-(2,3,6-トリクロロフェニル)アセトアミド

標記化合物を、製造例3、実施例4、及び実施例5に記載の手順と同様の手順に従って、1,2,3,6-テトラヒドロピリジン及び(S)-(-)ースチレンオキシドから調製した(全収率=50.3%)。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.20 (7H, m), 5.85-5.65 (3H,

$\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl}$ に対する

分析理論値: C, 52.96; H, 4.66; N, 5.88

実測値 : C, 52.95; H, 4.50; N, 5.90。

【0045】実施例11: N-[2-(N'-アリル-N'-メチルアミノ)-1-(S)-フェニルエチル]-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド

標記化合物を、製造例3、実施例4、及び実施例5に記載の手順と同様の手順に従って、アリルメチルアミン及び(S)-(-)ースチレンオキシドから調製した(全収率=42.1%)。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ 7.45-7.25 (7H, m), 7.15 (1H, dd, $J=1.8, 8.4\text{Hz}$), 5.75-5.55 (2H, m), 5.25-5.10 (2H, m; 5.16 ppmにおいて1H, dd, $J=1.5, 16.9\text{Hz}$ を含む), 3.87 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 3.15-2.90 (3H, m), 2.68 (1H, dd, $J=5.9, 12.8\text{Hz}$), 2.21 (3H, s)。

IR (film) : 3150, 1650 cm^{-1} 。

HC1塩: 非晶質固体。

MS m/z : 393 (M^++1)。

$\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ に対する

分析理論値: C, 55.20; H, 5.47; N, 6.44

実測値 : C, 55.25; H, 5.70; N, 6.30。

【0046】製造例4: 塩酸2-フルオロエチルメチルアミン

DMF (5m1) 中のベンジルメチルアミン (606mg, 5mmol) の溶液に、NaH (60%オイル懸濁液, 240mg, 6mmol) を室温で加えた。5分間攪拌した後に、前記の反応混合物に、1-ブロモ-2-フルオロエタン (0.56m1, 7.5mmol) を室温で加えた。2時間攪拌した後に、その反応混合物を水 (50m1) 中に注ぎ、そしてエーテル (30m1×2) で抽出した。一緒にした抽出物を水で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、そして濃縮して、油 1.01gを得た。これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 40g, ジクロロメタン/メタノール: 50/1) によって精製して、無色油 577mg (69%)を得た。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ 7.40-7.20 (5H, m), 4.55 (2H, td, $J=5.1, 47.6\text{Hz}$), 3.58 (2H, s), 2.73 (2H, td, $J=5.1, 26.7\text{Hz}$), 2.30 (3H, s)。

【0047】このベンジル-2-フルオロエチルメチルアミン (577mg, 3.45mmol) を、メタノ-

m), 4.33 (1H, d, $J=17.3\text{Hz}$), 4.26 (1H, d, $J=17.2\text{Hz}$), 3.30-3.05 (3H, m), 2.91-2.80 (2H, m; 2.87 ppmにおいて1H, dd, $J=6.2, 1.2, 8\text{Hz}$ を含む), 2.75-2.65 (1H, m), 2.30-2.20 (2H, m)。

IR (neat) : 3300, 1650 cm^{-1} 。

HC1塩: 融点=189-192°C。

MS m/z : 438 (M^+)。

1.8, 8.4Hz), 5.75-5.55 (2H, m), 5.25-5.10 (2H, m; 5.16 ppmにおいて1H, dd, $J=1.5, 16.9\text{Hz}$ を含む), 3.87 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 3.74 (1H, d, $J=14.3\text{Hz}$), 3.15-2.90 (3H, m), 2.68 (1H, dd, $J=5.9, 12.8\text{Hz}$), 2.21 (3H, s)。

IR (film) : 3150, 1650 cm^{-1} 。

HC1塩: 非晶質固体。

MS m/z : 393 (M^++1)。

ル (10m1) 中の炭素上10%パラジウム (58mg) 及びHClガス溶解メタノール (5m1) を用いて水素添加した。セライトろ過によって触媒を除去した後に、ろ液を濃縮して、緑色結晶体として標記化合物402mg (100%)を得た。

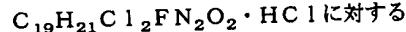
^1H NMR (270MHz, CD_3OD) δ 4.74 (2H, br. d, $J=49.1\text{Hz}$), 3.37 (2H, br. d, $J=26.7\text{Hz}$), 2.75 (3H, s)。

【0048】実施例12: 2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[2-N'-(2-フルオロエチル)-N'-メチルアミノ]-1-(S)-フェニルエチル]-N-ヒドロキシアセトアミド

標記化合物を、製造例3、実施例4、及び実施例5に記載の手順と同様の手順に従って、2-フルオロエチルメチルアミン及び(S)-(-)ースチレンオキシドから調製した(全収率=35%)。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3) δ 7.41 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 7.40-7.25 (6H, m), 7.14 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{Hz}$), 5.63 (1H, dd, $J=6.2, 1.4\text{Hz}$), 4.63-4.28 (2H, m), 3.

8.7 (1H, d, J=14.3 Hz), 3.74 (1H, d, J=14.3 Hz), 3.09 (1H, dd, J=11.7, 12.5 Hz), 2.90-2.60 (3H, m; 2.78 ppmにおいて 1H, dd, J=6.2, 12.5 Hzを含む), 2.29 (3H,



分析理論値: C, 52.37; H, 5.09; N, 6.43

実測値 : C, 52.23; H, 5.04; N, 6.35。

【0049】製造例5: N-シクロプロピルメチル-N-メチルアミン

DMF (10ml) 中のベンジルメチルアミン (1.2 g, 10mmol) の溶液に、NaH (60%オイル懸濁液, 440mg, 11mmol) を室温で加えた。10分間攪拌した後に、前記の反応混合物に、クロロメチルシクロプロパン (1.00g, 11mmol) を室温で加えた。41時間攪拌した後に、その反応混合物を水中に注ぎ、そしてエーテル (30ml×3) で抽出した。一緒にした抽出物を水及びブラインで洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、そして濃縮して、油 1.83gを得た。これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 40g, ジクロロメタン/メタノール: 30/1) によって精製して、無色油 485mg (27.7%)を得た。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.20 (5H, m), 3.54 (2H, s), 2.28 (3H, s), 2.27 (2H, d, J=7.0 Hz), 1.00-0.85 (1H, m), 0.55-0.47 (2H, m), 0.15-0.06 (2H, m)。

このベンジルシクロプロピルメチルメチルアミン (470mg, 2.68mmol) を、エタノール (5ml) 中の炭素上10%パラジウム (47mg) を用いて水素



分析理論値: C, 56.15; H, 5.74; N, 6.24

実測値 : C, 56.01; H, 5.87; N, 6.23。

【0051】製造例6: N-メチル-N-2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチルアミン

飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (20ml) 中の2-メチルアミノエタノール (751mg, 10mmol) の溶液に、クロロ螺酸ベンジル (2.14ml, 15mmol) を室温で滴下した。5時間攪拌した後に、前記の反応混合物を、ジクロロメタン (20ml×2) で抽出した。抽出物を乾燥 (硫酸ナトリウム) し、そして濃縮して、油 3.14gを得た。これを、カラムクロマトグラフィー (シリカゲル: 100g, ジクロロメタン/メタノール: 30/1) によって精製して、無色油 2.079g (99.3%)を得た。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.30 (5H, m), 5.13 (2H, s), 3.85-3.70 (2H, m), 3.60-3.40 (2

s)。IR (film) : 3200, 1650, 1630 cm⁻¹。

HC1塩: 融点=132-133°C。

MS m/z : 399 (M⁺+1)。

添加した。セライトろ過によって触媒を除去した後、ろ液を次の反応に用いた。

【0050】実施例13: N-(2-N'-シクロプロピルメチル-N'-メチルアミノ-1-(S)-フェニルエチル)-2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-ヒドロキシアセトアミド

標記化合物を、製造例3、実施例4、及び実施例5に記載の手順と同様の手順に従って、シクロプロピルメチルメチルアミン及び (S)-(-)ースチレンオキシドから調製した (全収率=23.6%)。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.44 (1H, d, J=2.2Hz), 7.40-7.25 (6H, m), 7.17 (1H, dd, J=2.2, 8.4Hz), 5.59 (1H, dd, J=6.2, 1.3Hz), 3.89 (1H, d, J=14.3Hz), 3.73 (1H, d, J=13.9Hz), 3.14 (1H, dd, J=11.3, 12.8Hz), 2.27 (5H, br. s), 0.85-0.70 (1H, m), 0.65-0.50 (2H, m), 0.18-0.05 (2H, m)。

IR (film) : 3150, 1650 cm⁻¹。

HC1塩: 非晶質固体。

MS m/z : 407 (M⁺+1)。

分析理論値: C, 56.15; H, 5.74; N, 6.24

実測値 : C, 56.01; H, 5.87; N, 6.23。

H, m), 3.00 (3H, s)。

【0052】ジクロロメタン (60ml) 中の、前記のアルコール誘導体 (2.07g, 9.89mmol)、3,4-ジヒドロ-2H-ピラン (1.8ml, 19.8mmol)、及びp-トルエンスルホン酸ピリジニウム (201mg, 0.8mmol) の混合物を、室温で、2.5時間攪拌した。この反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥 (硫酸ナトリウム) し、ろ過し、そして濃縮して、無色油 3.01gを得た。これを、精製しないで次の水素添加反応に用いた。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃) δ 7.40-7.25 (5H, m), 5.13 (2H, s), 4.58 (1H, br. s), 3.95-3.73 (2H, m), 3.65-3.40 (3H, m), 3.02 (3H, s), 1.90-1.45 (7H, m)。

前記の油 (3.00 g, 10.2 mmol) を、メタノール (30 ml) 中の炭素上 10% パラジウム (300 mg) を用いて水素添加した。セライトろ過によって触媒を除去した後に、ろ液を濃縮して、淡黄色油として標記化合物 1. 762 g (100%) を得た。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 4.62–4.58 (1H, m), 3.95–3.82 (2H, m), 3.60–3.45 (2H, m), 2.81–2.76 (2H, m), 2.47 (3H, s), 2.19 (1H, b r. s), 1.90–1.50 (6H, m)。

【0053】実施例 14 : 2-(3,4-ジクロロフェニル)-N-[2-N'-(2-ヒドロキシエチル)-N'-メチルアミノ-1-(S)-フェニルエチル]-N-ヒドロキシアセトアミド

標記化合物を、製造例 3、実施例 4、及び実施例 5 に記

C₁₉H₂₃C₁₂N₂O₂ · HC1 · 0.1H₂O に対する
分析理論値 : C, 50.31; H, 5.60; N, 6.18
実測値 : C, 50.55; H, 5.89; N, 6.14。

【0054】更に、実施例で製造した化合物の化学構造
を以下の表にまとめた。

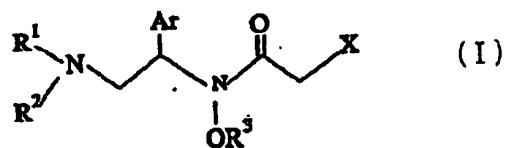
載の手順と同様の手順に従って、N-メチル-N-2-(2-テトラヒドロピラニルオキシ)エチルアミン及び (S)-(-)-スチレンオキシドから調製した (全収率 = 46.4%)。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃) δ 7.45–7.10 (8H, m), 5.68 (1H, d d, J = 5.5, 11.7 Hz), 3.89 (1H, d, J = 14.7 Hz), 3.70 (1H, d, J = 14.3 Hz), 3.71–3.55 (2H, m), 3.13 (1H, d d, J = 12.1, 12.5 Hz), 2.75–2.48 (3H, m), 2.28 (3H, s)。
IR (film) : 3350, 3200, 1630 cm⁻¹。

HC1 塩 : 非晶質固体。

MS m/z : 397 (M⁺+1)。

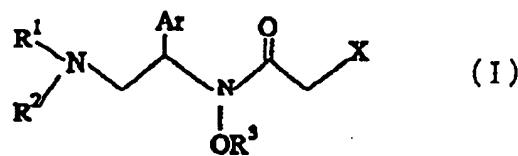
【表1】

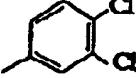
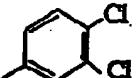
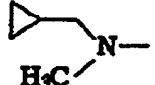
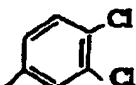
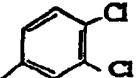


実施例	$\text{R}^1-\text{N}-$ R^2-	Ar	R^3	X
1		フェニル	THP	
2		フェニル	H	
3		フェニル	H	
4		フェニル	THP	
5		フェニル	H	
6		フェニル	H	
7		フェニル	H	
8		フェニル	H	
9		フェニル	H	
10		フェニル	H	

【0055】

【表2】



実施例	R^1 R^2	Ar	R^3	X—
11	$\text{H}_2\text{C}=\text{HC}-\text{H}_2\text{C}$ H_3C	フェニルエチル	H	
12	$\text{FH}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}$ H_3C	フェニルエチル	H	
13		フェニルエチル	H	
14	$\text{HOH}_2\text{C}-\text{H}_2\text{C}$ H_3C	フェニルエチル	H	

フロントページの続き

(51) Int.CI. ⁶	識別記号	F I
A 6 1 K 31/00	6 2 9	A 6 1 K 31/00
31/165		31/165
31/395		31/395
31/40		31/40
31/445		31/445
31/55		31/55
C 0 7 D 211/70		C 0 7 D 211/70
295/12		295/12
		Z